

사례 보고: 간질성 폐질환 치료를 위한 glucocorticoids 투여 환자에게 발생한 다제 내성 *Acinetobacter baumannii* 폐렴의 치료

김해숙¹ · 신현택¹ · 김현아^{2*}

¹숙명여자대학교 약학대학, ²아주대학교 약학대학

(2012년 4월 6일 접수 · 2012년 6월 1일 수정 · 2012년 6월 4일 승인)

Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia after Glucocorticoids Administration for Interstitial Lung Disease: A Case Report

Hae-Sook Kim¹, Hyun-Taek Shin¹, and Hyunah Kim^{2*}

¹College of Pharmacy, Sookmyung Women's University

²College of Pharmacy, Ajou University

(Received April 6, 2012 · Revised June 1, 2012 · Accepted June 4, 2012)

Objective: To report a fatal case of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) in a patient with interstitial lung disease (ILD) on high-dose glucocorticoids.

Case Summary: A 66-year-old man with a history of coniosis was transferred to the hospital with progressive cough and sputum production. This patient has been diagnosed with pneumonia and ILD on admission, requires antimicrobial therapy and systemic immunosuppressants. He received high dose of methylprednisolone and cyclophosphamide for ILD as well as ceftriaxone and azithromycin for pneumonia. On day 7 in the intensive care units (ICUs), patient had fever and leukocytosis, thus antimicrobials were switched to piperacillin. After 13 days in the ICU, *Acinetobacter baumannii* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were isolated on transtracheal aspirate (TTA) and meropenem was initiated. However, it was revealed a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) species, resistant to carbapenem. Patient was administered colistin but expired due to septic shock on day 84.

Discussion: Systemic immunosuppressive therapy can result in infections that may compromise patient's survival. MDR-AB has emerged as a serious cause of nosocomial infections in immunocompromised patients. MDR-AB is resistant to most standard antimicrobials and therapeutic options are limited.

Conclusion: We report our recent experience with a fatal MDR-AB pneumonia in a patient with ILD, who had to be treated with high dose glucocorticoids and immunosuppressants.

□ Key words - Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB), pneumonia, immunosuppression

서 론

간질성 폐질환(interstitial lung disease, ILD)은 폐실질에 발생하는 질환으로, 폐강직을 초래하여 저산소증과 제한성 폐기능 장애를 일으키는 광범위한 질환군이다.^{1,2)} 주 증상은 운동시 호흡곤란과 지속적인 마른 기침이며 객혈, 천명음, 흉통은 드물다. 병이 진행되면 빠른 호흡과 빈맥도 나타날 수 있다. 유병률과 사망률이 상당하며, 아직까지 효과적인 치료

법은 없다.¹⁻³⁾ 주된 치료법은 고용량 스테로이드 사용 또는 스테로이드와 면역억제제의 병용요법인데, 이 경우 환자의 면역 기능이 저하될 위험이 있다.

*Acinetobacter baumannii*는 비발효성 그람 음성 막대균으로 주위 환경에 널리 분포한다.⁴⁾ 일반적으로는 병원성이 낮은 것으로 간주되지만, 원내 감염의 원인균으로 주로 면역력이 저하된 환자나 중환자에게 기회 감염을 일으켜 사망률과 유병률을 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{5,6)} 국내입원 화상 환자를 대상으로 시행된 연구에서도 분리된 균주의 21.4%가 *Acinetobacter baumannii*였고,⁷⁾ 항암요법 암환자의 감염 연구 결과 그람음성균 분리 균주 31건 중 2건이 *Acinetobacter baumannii*였다.⁸⁾ *A. baumannii* 감염은 주로 폐혈증과 인공 호흡기 관련 폐렴을 일으키고, 카테타 감염, 뇌수막염, 복막

Correspondence to : 김현아

아주대학교 약학대학

경기도 수원시 영통구 원천동 산5 (443-749)

Tel: +82-31-219-3453, Fax: +82-31-219-3435

E-mail: hyunah@ajou.ac.kr

염, 피부감염, 요로감염 등을 일으킬 수 있으며, 중환자실에서 발생하는 감염질환의 주된 원인균으로 밝혀졌다.^{6,9,10)}

Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB)란 적어도 3가지 이상의 항생제에 내성을 보이는 *A. baumannii*를 의미하며, 전 세계적으로 보고되고 있다.^{11,12)} MDR-AB 감염질환은 감수성있는 항생제가 제한되어 있다는 것이 문제이며, 환자들의 예후에도 나쁜 영향을 미친다. MDR-AB 감염에 사용될 수 있는 항생제로는 polymyxin계, tigecycline, sulbactam, rifampicin, minocycline 등이 있다. Colistin (polymyxin E)은 meropenem과 rifampicin같은 다른 항생제와의 병용요법으로도 권장되고 있다. 그러나 모두 효과가 제한적이며 임상 연구에 대한 자료가 부족한 실정이다.¹¹⁻¹³⁾

이에 저자는 ILD 치료를 위한 고용량의 스테로이드 투여로 인해 면역기능이 저하된 환자에게 발생한 MDR-AB에 의한 폐렴 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

66세 남자 환자가 내원 보름 전부터 시작된 기침과 가래를 주소로 다른 병원에 입원하여 폐렴으로 진단 후 항생제 치료를 받았으나 증상이 지속되어 본원으로 전원되었다. 6년 전 진폐증으로 진단받은 환자로 당뇨, 고혈압, 결핵, 간염 등 다른 기저 질환은 없었다. 매일 술을 한 병 정도 마시며 담배는 5,6년 전 중단할 때까지 하루 1갑씩 피웠다. 본원으로 전원되기 전 8일동안 flomoxef 를 투여 받았고 (metronidazole 과 5일 병용투여) 이때 객담의 균배양 검사는 음성이었다. 이후 4일동안 중환자실에 입원하였으며, ceftazidime과 ciprofloxacin 을 병용투여 받았다.

본원 내원 당시 활력징후는 혈압 145/77 mmHg, 맥박수 105회/분, 호흡수 29회/분, 체온 37°C이었다. 전신 상태는 만성 병색이었으나 의식은 명료하였다. 흉부 청진에서 호흡음은 거칠었고, 심음은 규칙적이었다. 복부에서 만져지는 장기는 없었고 장음은 정상이었으며 압통과 반사통은 없었다. 하지 부종은 관찰되지 않았다.

말초혈액 검사에서 백혈구 8,000/mm³, 혈색소 13 g/dL, 혈소판 182,000/mm³이었고 C-reactive protein 17.53 mg/dL로 나타났다. 일반화학 검사에서 blood urea nitrogen 9.2 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, 나트륨 133mEq/L, 칼륨 3.2mEq/L, 염소 101 mEq/L, 총단백 6.3 g/dL, 알부민 2.7 g/dL, AST 57 IU/L, ALT 40 IU/L, ALP 319 IU/L, 총빌리루빈 0.7 mg/dL, procalcitonin 0.2 ng/ml (정상치 <0.05 ng/ml)이었다. Chest CT에서 emphysema와 parenchymal GGO (ground glass opacity) 소견이 관찰되었고 폐렴의 중증 정도를 나타내는 CURB-65가 2점, PSI score가 96점으로 class 로 중환자실로 입원하였다. 입원시 폐렴과 ILD으로 진단되어 항생제와 steroid pulse 요법으로 치료를 시작하였다.

ILD 치료를 위해 입원 후 2일째에 steroid pulse 요법으로

methylprednisolone IV 300 mg q6hr, 250 mg q6hr를 각각 이틀간 투여하고 이후 62.5 mg q24hr으로 감량한 후 23일간 투여하였다. 입원 29일째에 다시 40 mg q24hr로 감량하여 27일간 투여 후 30 mg q24hr로 감량하여 퇴원때까지 투여하였다. 입원 9일째에 면역억제제인 cyclophosphamide 900 mg IV를 12시간 동안 병용투여하였다.

입원 2일째 고열(38.2°C), 호흡곤란이 지속되어 기계적 조절 환기를 시작하였으며, 입원 6일째 관을 제거하고 opti-flow[®](high-flow nasal cannula)로 변경하였다. 입원 후 폐렴 치료를 위한 항생제로 ceftriaxone 2 g q24hr IV와 azithromycin 250 mg qd po를 투여하고 경과를 지켜 보던 중 입원 7일째에 다시 열이 38.6°C 지속되고 백혈구 수치가 증가하였다. 이에 균 배양 및 감수성 검사를 시행하고 경험적 항생제로 piperacillin/tazobactam 4g/0.5 g q6hr으로 변경하였다. 입원 8일째 열은 떨어졌으나 중심정맥관 혈액에서 그람 양성 구균이 나타났으며 이에 vancomycin 1 g q12hr를 추가하였다. Vancomycin 용량 검토는 1주일 뒤 입원 15일째 시행되었다. 검사 결과 최고/최저 혈중농도는 20/5.3 mg/L로 치료농도의 하한으로 판단되어 1 g q8hr로 증량을 권고하였다. 입원 9일째 다시 기도삽관을 하고 기계적조절 환기를 시작하였다.

입원 8일째 시행한 객담 배양 검사 결과에서 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)가 동정되어 piperacillin/tazobactam의 투여를 중지하고 vancomycin만 유지하여 총 2주간 투여하였다. 입원 13일째 Transtracheal aspirate (TTA) 배양 및 감수성 검사 결과 *A. baumannii*가 동정되었고 carbapenem에 감수성이 있었다. 이후 입원 19일째 *A. baumannii*를 cover하기 위해 meropenem 1 g q8hr를 추가하였다.

입원 18일째 시행한 TTA 배양 및 감수성 검사 결과 *A. baumannii*가 MDR-AB로 판명되었다. 감염내과 자문을 통하여 입원 26일째에 meropenem을 colistin 150 mg q12hr으로 변경하여 투여하였고, 입원 35일째 면역억제제임을 고려하여 metronidazole 500 mg q8hr를 추가하였다. 12월 23일까지 colistin 총 17일간, metronidazole은 9일간 투여한 후 더 이상 *A. baumannii*균이 동정되지 않아 투여 중지하였다.

입원 45일째와 49일째 시행한 TTA 배양 및 감수성 검사 결과 MRSA와 MDR-AB가 함께 동정되어 다시 colistin 150 mg q12hr 투여하여 동정이 되지 않을 때까지 총 17일간 투여하였다. 그동안 환자 증상은 호전되어 입원 53일째 일반 병동으로 전동하였다. 입원 63일째 TTA 배양 및 감수성 검사 결과 MRSA가 다시 동정되어 vancomycin 1 g q24hr으로 투여하던 중에 입원 67일째, 70일째 객담 검사에서 MRSA와 *Klebsiella pneumoniae*가 동정되었다. 감염내과 자문을 거쳐 ceftriaxone 2 g q24hr로 추가하였다.

입원 74일째 환자가 dyspnea 호소하고 백혈구 수치가 입원 70일째와 비교해 8,000/mm³에서 11,600/mm³로 증가하였다. 그러나 이후 입원 79일째 2,000/mm³까지 감소되었다. 또한 환자의 혈소판이 42,000/mm³까지 감소하여 혈소판 감소

증의 원인이 될 수 있는 vancomycin, ceftroaxone의 투여를 중단하였고, teicoplanin 6 mg/kg q48hr, levofloxacin 750 mg q48hr, rifampicin 150 mg q8hr으로 변경하였다. 백혈구 수치는 입원 81일째 6,700/mm³까지 회복되었지만 혈소판 수치는 계속되는 수혈에도 불구하고 사망 때까지 회복되지 않았다. 전반적인 골수 기능 억제가 의심되는 이유이다. 입원 75일째 시행한 객담검사와 입원 77일, 79일째 TTA 검사에서 MRSA와 *Klebsiella pneumoniae*는 동정되지 않아 입원 81일째 levofloxacin과 rifampicin은 투여 중지하고 사망때까지 teicoplanin만 투여하였다.

입원 76일째 환자 호흡곤란과 심박수 증가로 중환자실로 이동하였고, 입원 74일째, 75일째 시행한 객담검사에서 다시 MDR-AB가 동정되어 입원 79일째부터 colistin 150 mg q24hr으로 추가하여 투여하였다. 입원 79일 환자의 상태가 악화되

어 septic shock 상태로 신기능저하 등 다기관 기능부전으로 입원 83일째 사망하였다. 환자 치료에 따른 임상경과와 검사 소견은 Table 1에 요약된 바와 같다.

고 찰

간질성 폐질환(interstitial lung disease, ILD)은 폐실질에 발생하는 질환으로, 폐강직을 초래하여 저산소증과 제한성 폐기능 장애를 일으키는 광범위한 질환군이다.¹⁻³⁾ 점차 심해 지는 운동시 호흡곤란, 마른 기침이 주 증상이며 객혈, 천명음, 흉통은 드물다. 병이 진행되면 빠른 호흡과 빈맥도 나타날 수 있다. 약물치료의 목적은 폐포염의 정도와 과정을 억제하여 질병의 진행경과를 막는 것이다. 주된 치료제는 경구용 부신피질호르몬제로 처음 prednisone 0.5-1 mg/kg/day를

Table 1. Changes in Laboratory Data and Culture

Day	Labs					Culture/Isolated pathogens			
	BT	WBC	PLT	CRP	Scr	Blood	TTA	Sputum	Urine
7	38.6	10.4	128	6.06	0.8				
8		8.6	107		0.7			MRSA	
13		13.8	62		0.8		AB		
15		9.4	68		0.8		AB		
18		14.3	99		0.7		CRAB		
21	39.2	4.4	122		0.8	NG			
26		5.4	135		0.6		CRAB		
28		9.2	144		0.8	NG	CRAB		Candida spp.
32		10.8	170	18.18	0.8		MRSA		
34	39.0	9.7	195		0.7	NG			
43		22.0	284	3.18	0.8		MRSA		
45		17.4	243	9.92	1.6		MRSA/CRAB		
49		5.6	141	2.10	1.2		CRAB		
53		8.2	116	1.45	1.0		CRAB		
60		10.0	149	1.24	1.0		NG		
63	38.5						MRSA		
67	38.5				1.2			MRSA/Klebsiella pneumonia	
68	39.0	6.9	233		1.1				Candida spp.
70		8.0	151	9.43		NG		Klebsiella pneumonia	
74	39.6	11.6	67	10.11	1.4			MRSA/CRAB	
75	39.9	12.0	42	10.11	1.5			CRAB	
79		2.0	39	13.61	1.9			CRAB	
81		6.7	7	18.91	2.1				

BT: body temperature, WBC: white blood cells, PLT: platelets, CRP: C-reactive protein, Scr: serum creatinine, NG: no growth, C-line: central line, TTA: transtracheal aspirate, MRSA: *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*, AB: *Acinetobacter baumannii*, CRAB: Carbapenem resistant AB

1-3달간 투여한 다음 2-3달동안 서서히 줄여 유지용량으로 0.25 mg/kg/day를 투여한다. 그러나 성공률은 높지 않다. 악화될 경우 부신피질호르몬 단독 또는 다른 면역억제제와 병용하여 재치료하며 이 경우 cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporin, colchicine, penicillamine, cytokine 또는 성장인자 길항제 등의 약물을 사용할 수 있다. 보존적 치료요법으로는 지속적 산소투여 및 호흡 재활용법 등과 폐성심, 기흉, 감염증이나 폐암 등의 합병증 치료가 있으며 마지막으로 폐이식이 있다.¹⁻³⁾

ILD 치료제로서, 고용량 스테로이드의 사용은 환자의 면역기능이 저하될 위험이 있으며, 이로 인한 감염질환의 위험도 증가될 수 있다. 실제 류마티스 관절염 환자 16,788명을 대상으로 한 후향적 연구 결과, prednisone의 사용은 용량 의존적으로 폐렴의 위험을 증가시켰다(Hazard ratio 1.7, 95% Confident interval 1.5-2.0).¹⁴⁾ MDR-AB에 의한 감염질환을 가진 환자들을 조사한 후향적 연구에서도, 폐이식을 받은 면역억제 환자들은 폐이식을 받지 않은 환자와 비교하여 AB의 감염을 및 사망률이 유의하게 증가하였다.¹⁵⁾

A. baumannii 에 의한 감염은 특히 면역력이 감소된 환자나 중환자에게 기회 감염으로 발생할 수 있으며, 치료 가능한 항생제가 제한되어 있고 대부분의 항생제에 내성을 보이기 때문에 심각한 병원성 감염질환의 문제가 될 수 있다. *A. baumannii*는 다음과 같은 다양한 내성 기전을 가진다.^{12,16)} 세팔로스포린계, 카바페넴계 항생제의 β -lactam 링을 가수분해시키는 β -lactamase를 생성하거나 세포외막의 porin 단백질을 변화시켜 항생제가 세포 내로 들어가지 못하게 하거나, 또한 Aminoglycoside-modifying enzymes(AMEs) 생성하거나 gyrA, parC 유전자의 돌연변이, efflux pump의 과량 발현 등을 일으킴으로써 내성이 발생한다. 이러한 다양한 항생제 내성으로 사용할 수 있는 항생제가 적어지고 따라서 MDR-AB 감염은 높은 사망률과 유병률을 보이게 된다.¹¹⁻¹³⁾

MDR-AB와 관련한 심각한 문제들은 우리나라도 예외가 아니다. 2009년 실시된 연구에 의하면 전국 24개 병원에서 수집된 *Acinetobacter* 9,426건에 대한 항생제 저항성 비율은 각각 ampicillin/sulbactam 57%, cefepime 64%, imipenem 51%, fluoroquinolone 71% 로 나타났다.¹⁷⁾ 특히, imipenem의 저항성 비율은 1997년에 단 1%였으나, 2007년 22%, 2009년에는 51%로 크게 증가하였다. 높은 저항성 비율은 특히 중환자실에서 주로 관찰되었다.

본 증례는 steroid 고용량 투여로 인해 면역기능이 억제된 환자에게 MDR-AB 폐렴이 발생하였으며, 항생제 치료가 실패하였다. 환자는 ILD 치료를 위해 methylprednisolon pulse 요법과 cyclophosphamid 투여로 ILD가 호전되었고 합병증으로 발생한 폐렴도 적절히 치료되어 일반 병동으로 전동까지 하였다. 입원 13일과 15일째 처음 동정된 *A. baumannii*는 carbapenem에 감수성이 있었지만 이후 입원 18일째 동정된 *A. baumannii*는 MDR-AB로 aminoglycoside, fluoroquinolone,

광범위 penicillin, carbapenem 등의 항생제에 모두 저항성을 나타냈다. Meropenem을 colistin으로 변경투여하고 함께 동정된 MRSA균 치료를 위해 vancomycin을 투여한 결과 환자 증상이 호전되어 일반병동으로 전동하였고 이후 MDR-AB는 동정되지 않았다. 그러나 환자에게 산소를 지속적으로 공급하기 위해 T-piece를 계속 유지하여야 했고, methylprednisolon 지속투여로 인해 환자 면역기능이 저하되어 다시 폐렴에 감염되었다. 동정된 MRSA, *Klebsiella pneumoniae*는 항생제 투여 이후 다시 동정되지 않았으나, MDR-AB는 colistin 투여 이후에도 효과적이지 않았고, 결국 폐혈증으로 환자는 사망하였다.

MDR-AB에 감염된 환자의 경우 면역억제제를 사용하는 경우 사용하지 않는 환자들에 비해 더 많은 항생제 치료에도 불구하고 환자가 감염을 이겨내지 못하고 더 높은 사망률을 보인다.¹⁵⁾ 면역억제제를 사용 중인 환자에서 발생한 MDR 그람 음성균 감염에 대한 치료 방법으로 제시된 치료제는 현재까지 없다. 일단 감염이 확인되면 면역억제제를 중단할 수는 없지만 용량을 prednisone 용량을 10 mg/day 이하로 감소시키는 것이 일반적이다.¹⁵⁾ 본 증례의 환자는 *A. baumannii*와 MRSA 감염 진단 이후 steroid 용량을 감소시키지 않았고 이는 용량 감소로 인한 ILD 증상 악화를 우려했기 때문이다. 입원시부터 계속 투여된 스테로이드와 면역억제제는 결과적으로 전반적인 골수 기능의 억제를 일으킨 것으로 의심이 되었고, 실제 환자의 백혈구 수치와 혈소판 수치는 사망 때까지 계속 감소되어 있었다.

MDR-AB 감염에 사용될 수 있는 항생제로는 polymyxin계(B와 E), tigecycline, sulbactam, rifampicin, minocycline 등이 있다.¹¹⁻¹³⁾ Colistin(polymyxin E)은 meropenem 또는 rifampicin과의 병용요법으로도 권장되고 있다. 가장 최근에 승인된 tigecycline의 경우 지역사회 획득폐렴에 대해서만 FDA 승인을 받았고 병원획득폐렴과 인공호흡기관련 폐렴에 대해서는 승인을 받지 못했다. 또한 임상 시험에서 긍정적인 결과와 부정적인 결과가 보고되는 등 그 유효성이 명백하게 확립되지 않았으며, 치료 중에 내성이 발현된 경우도 있다.^{18,19)} 따라서 MDR-AB의 치료에 주의 깊게 사용하여야 할 것으로 생각된다. Colistin(polymyxin E)은 *Bacillus colistinus*에 의해 생산되는 polymyxin 항생제로, 그람 음성균의 세포외막의 비이온성 lipopolysaccharide(LPS) 분자와 결합하여 세포외막의 투과성을 증가시켜 세포를 파괴한다. 본 증례에 사용된 colistimethate sodium은 colistin을 sulfomethylation하여 세포막과의 결합력을 약화시킴으로서 약독화하여 정주, 근육, 경막내 투여 등의 비경구 투여가 가능하게 한 제제이다.²⁰⁾ 50년 이상 시판된 제품이지만 신장 독성으로 인해 거의 사용되지 않다가 지난 5년간 다제내성 그람음성균의 증가와 치료 항생제의 부족으로 다시 주목 받고 있는 약물이다.^{16,18)} MDR 그람 음성균으로 인한 인공호흡기 연관폐렴(VAP)의 치료에 있어 colistin을 흡입으로 투여한 경우 더 좋은 임상

결과를 보였다는 연구 결과가 있었다.²¹⁾

본 증례 환자의 경우도 colistin 흡입투여를 시도해 볼 가능성이 있으나 미국 FDA에서는 인공호흡기 연관폐렴 치료를 위해 항생제 흡입 요법은 승인하지 않았으므로²²⁾ 시도하지 않은 것으로 보인다. 또한 colistin 단독 투여 외 meropenem 이나 rifampicin과의 병용요법도 고려할 수 있었다. 그러나 본 증례의 환자의 경우 실제로 rifampicin을 6일간 투여했지만 이는 colistin을 투여하기 전에 rifampicin을 먼저 투여하기 시작하였고 colistin 투여 이틀째 되는 날에 투여를 중지하였으므로 병용요법을 고려한 것은 아닌 것으로 보여진다.

MDR-AB 감염은 면역력이 떨어진 환자나 중환자에서 기회 감염으로 발생하고, 치료 가능한 대부분의 항생제에 내성을 보이기 때문에 병원 감염에서 문제가 되고 있다. 균이 동정된 후에도 사용할 수 있는 적절한 항생제가 별로 없다는 것이 더 큰 문제이다. 더욱이 면역억제제 사용으로 면역기능이 저하된 환자의 경우 사망률이 더 높다. 치료 가능한 항생제로는 colistin 이 가장 많이 쓰이고 있으나 치료 효과가 제한적이고, 또한 colistin을 포함한 모든 치료 가능 항균제에 내성인 pandrug-resistant(PDR) *Acinetobacter*도 보고되고 있는 실정이다.²³⁾

결 론

본 증례의 환자는 간질성 폐질환의 치료를 위해 고용량의 corticosteroids와 면역억제제를 장기간 투여하였고 이후 광범위 항생제 및 carbapenem 에도 저항성을 나타내는 MDR-AB 감염에 의한 폐렴이 발생하였기에 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

- Talmadge E. King, Jr. Interstitial Lung Diseases. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.
- Schwarz MI, King TE Jr. Approach to the evaluation and diagnosis of interstitial lung disease. In: King TE Jr, Schwarz MI eds. Interstitial lung disease. 4th ed. B.C.Becker, Hamilton, ON, Canada. 2003.
- King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(3): 268-79.
- Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-65.
- Navon-Venezia SH, Ronen Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. Curr Opin Infect Dis 2005; 18: 306-13.
- Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. N Engl J Med 2008; 358(12): 1271-81.
- Kang SO, Rhee HJ, Lee SH. An Evaluation of Antibiotic Use in the Hospitalized Burn patients, Kor J Clin Pharm 2002; 12(2): 55-64.
- Kim JS, Oh JM. The Patterns of Infection and Therapy in Cancer Patients Receiving Chemotherapy. J Kor Soc Health-Syst Pharm 2000; 17(4): 481-500.
- Herruzo R, de la Cruz J, Fernandez-Acenero MJ, et al., Two consecutive outbreaks of *Acinetobacter baumannii* 1-1 in a burn intensive care unit for adults. Burns 2004; 30(5): 419-23.
- Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, et al., Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. J Clin Microbiol 2004; 42(3): 946-53.
- Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. J Med. Microbiol 2006; 55: 1619-29.
- Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. Ann Pharmacother 2004; 38(9): 1449-59.
- Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of *Acinetobacter* infections. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(5): 779-88.
- Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2006; 54(2): 628-34.
- Nunley DR, Bauldoff GS, Mangino JE, Pope-Harman AL. Mortality associated with *Acinetobacter baumannii* infections experienced by lung transplant recipients. Lung 2010; 188(5): 381-5.
- Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2006; 43(Suppl 2): 49-56.
- Lee K, Kim MN, Kim JS, Hong HL, Kang JO, Shin JH, Park YJ, Yong D, Jeong SH, Chong Y; The KONSAR Group. Further Increases in Carbapenem-, Amikacin-, and Fluoroquinolone-Resistant Isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR Study 2009. Yonsei Med J 2011; 52(5): 793-802.
- Neonakis IK, Spandidos DA, Petinaki E. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a review. Int J

- Antimicrob Agents 2011; 37(2): 102-9.
19. Reid GE, Grim SA, Aldeza CA, Janda WM, Clark NM. Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. *Pharmacotherapy* 2007; 27(8): 1198-201.
 20. Micromedex Healthcare Series Web site.
 21. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, *et al.*, Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008; 102(3): 407-12
 22. Food and Drug Administration Web site: Colistimethate Information. Available at: [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket Drug Safety Information for Patientsand Providers/ucm118080.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118080.htm)
 23. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK, *et al.*, Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32(5): 450-4.